



## ARTICULO ORIGINAL

# EVOLUCIÓN INMUNOVIROLÓGICA DE ADULTOS INFECTADOS POR VIH EN TRATAMIENTO ANTIRETROVIRAL. EXPERIENCIA EN LA UNIDAD MÉDICA ATLATL DEL ISSS

Dr. Eduardo Arévalo, Dr. Carlos Grande Grande, Dr. Iván Solano Leiva \*

### RESUMEN

**Introducción:** los beneficios en mejoría de la supervivencia de pacientes con infección por el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) en tratamiento antiretroviral (TAR) han sido bien documentados en países desarrollados. Este es el primer estudio que evalúa la evolución inmunoviológica en adultos al TAR en nuestro país.

**Métodos:** estudio transversal, descriptivo y retrospectivo, de un grupo de 170 pacientes con VIH que estaban recibiendo TAR en una clínica ambulatoria de enfermedades infecciosas. Conteo de CD4, carga viral y porcentaje de pacientes con infección oportunista (IO) fueron obtenidos de expedientes de pacientes de una base de datos clínica. Mediciones basales fueron comparadas con aquellas reportadas después de 24 semanas y 48 semanas de TAR.

**Resultados:** se incluyeron 89 pacientes. A nivel basal, la mediana de conteo de CD4 fue 106 células/mm<sup>3</sup> (rango intercuartil, 53-157 células/mm<sup>3</sup>), y 44.9% de pacientes tuvo IO (95% CI, 34.4-55.9%). Después de 24 semanas de TAR, la mediana de conteo de CD4 fue 264 células/mm<sup>3</sup> (rango intercuartil, 151-323 células/mm<sup>3</sup>); porcentaje de pacientes con IO fue de 6.9% (95% IC, 9.8-26.3%), y 91% de pacientes tenían carga viral indetectable (<50 copias por mL), (IC 95%, 83.1-96%). Después de 48 semanas de TAR, la mediana de conteo de CD4 fue 327 células/mm<sup>3</sup> (rango intercuartil, 209-448 células/mm<sup>3</sup>); 92.1% de pacientes tenían carga viral indetectable (95% IC, 84.5-96.8%), y el porcentaje de pacientes con IO era de 3.4% (95% IC, 0.7-9.5%).

**Conclusiones:** los programas de TAR en países subdesarrollados tienen tasas de eficacia similares a aquellos reportados por países desarrollados.

Palabras Clave: Tratamiento antiretroviral, células CD4, carga viral, respuesta al tratamiento, SIDA, países subdesarrollados.

### ABSTRACT

**Introduction:** the life-savings benefits of antiretroviral therapy (ART) as treatment of human immunodeficiency virus infection have been well documented in developed countries. This is the first study that evaluates immunovirological evolution in adults to ART in our country.

**Methods:** descriptive, retrospective cross-sectional study of a group of 170 HIV-infected patients who were receiving ART in an ambulatory clinic of infectious diseases. CD4 count, viral load and percentage of patients with opportunistic infections (OI) were obtained from the patients' records at the clinic's database. Baseline measures were compared with those reported after 24 weeks and 48 weeks of ART.

**Results:** 89 patients who fulfilled inclusion criteria were included. At baseline, median CD4 count was 106 cells/mm<sup>3</sup> (interquartile range, 53-157 cells/mm<sup>3</sup>), and 44.9% of patients had OI (95% CI, 34.4-55.9%). After 24 weeks of ART, median CD4 count was 264 cells/mm<sup>3</sup> (interquartile range, 151-323 cells/mm<sup>3</sup>); percentage of patients with OI was 6.9% (95% IC, 9.8-26.3%), and 91% of patients had undetectable viral load (<50 copies per mL), (IC 95%, 83.1-96%). After 48 weeks of ART, median CD4 count was 327 cells/mm<sup>3</sup> (interquartile range, 209-448 cells/mm<sup>3</sup>); 92.1% of patients had undetectable viral load (95% IC, 84.5-96.8%), and the percentage of patients with OI was 3.4% (95% IC, 0.7-9.5%).

**Conclusions:** ART programs in health settings in low-income countries have efficacy rates similar to those reported by developed countries.

Keywords: antiretroviral therapy, CD4 cell, viral load, response to therapy, AIDS, resource-poor settings.

**Autor responsable:** Dr. Iván Solano Leiva; Infectólogo Adultos, Departamento de Medicina Interna, Hospital Médico-Quirúrgico y Oncológico, Instituto Salvadoreño del Seguro Social. Dirección: 29 Avenida Norte, # 1152, San Salvador, El Salvador; Teléfonos: (503) 2226-6686; FAX: 2226-1742; email: [solanoleiva@gmail.com](mailto:solanoleiva@gmail.com)

**Afiliación autores:** Médico Internista, Departamento de Medicina Interna, Hospital Médico-Quirúrgico y Oncológico, Instituto Salvadoreño del Seguro Social (EA). Médico Internista, Departamento de Medicina Interna, Hospital General, Instituto Salvadoreño del Seguro Social (CGG).

## **Introducción**

El VIH/SIDA permanece como la principal causa infecciosa de muerte en adultos a nivel mundial, a pesar del tratamiento antiretroviral (TAR). Las drogas antiretrovirales han disminuído la mortalidad relacionada al VIH en cerca de un 80% en las naciones industrializadas [1-2], sin embargo, muchas personas que necesitan TAR (92%) en naciones subdesarrolladas no tienen acceso a estos [3].

En nuestro país, el TAR se inicia en Noviembre de 2000 como consecuencia de una demanda interpuesta contra el estado salvadoreño ante la Comisión Interamericana de Derechos Humanos (CIDH) por parte de personas infectadas por el VIH, siendo el Instituto Salvadoreño del Seguro Social (ISSS) la primera en administrarlo. En Noviembre de 2001, el Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social (MSPAS) comienza su programa y actualmente cuenta con 16 centros hospitalarios en todo el país donde se administra el TAR, mientras que en el ISSS la atención se brinda en 3 centros.

Según datos del Programa Nacional de ITS/VIH/SIDA del MSPAS, hasta Marzo de 2008 (Dra. Quezada, comunicación personal) se encuentran recibiendo TAR 6,037 personas, de los cuales 1,380 (22.8%) son derecho-habientes del ISSS. Han pasado casi 8 años desde el inicio del TAR en nuestro país, y para nuestro conocimiento no existe ningún estudio que haya evaluado el impacto de éste en la morbilidad y mortalidad de nuestra población, así como tampoco la evolución inmunoviológica de adultos infectados por VIH en TAR. Por lo anterior, el objetivo de nuestro estudio es evaluar la respuesta al TAR de personas infectadas por VIH en la Unidad Médica Atlacatl del ISSS.

## **Material y Métodos**

Al momento del estudio, Julio 2003- Diciembre 2005, 231 pacientes estaban recibiendo atención en la consulta externa de Infectología, localizada en la Unidad Médica Atlacatl del ISSS en San Salvador. La consulta de Infectología provee atención gratis en VIH, que incluye consejería, consulta psicológica, grupos de auto-apoyo, profilaxis y tratamiento de infecciones oportunistas (IO). La decisión de iniciar TAR así como de cambios de tratamiento, son tomados por un comité institucional multidisciplinario (constituido por infectólogos, psiquiatras, psicólogos y trabajadoras sociales), como es recomendado por el Protocolo Nacional de Atención de personas con VIH-SIDA [4].

Diseño del estudio y reclutamiento de sujetos. Criterios de inclusión para este análisis fueron: personas  $\geq 18$  años de edad, recibiendo TAR (definido como 3 drogas antiretrovirales) por al menos 12 meses, que hayan asistido a sus controles durante el período de estudio, tuvieran datos de seguimiento que incluyen conteo basal CD4, y al menos 2 mediciones después de 24

semanas y 48 semanas de TAR; y mediciones de carga viral VIH después de 24 semanas y 48 semanas de TAR. Éxito virológico fue definido como una carga viral  $< 50$  copias per mL a los 6 meses después de iniciado el tratamiento [5]. Éxito inmunológico, definido como un incremento en el conteo de CD4 en promedio de 100- 150 céls/mm<sup>3</sup> por año, con una respuesta acelerada en los primeros 3 meses [5]. El conteo de CD4 (FAXCalibur citómetro de flujo, Becton Dickinson, San Jose, CA, USA) y carga viral VIH (Amplificador HIV-1 Monitor Version 1.5 Assay, Roche Diagnostics, Branchburg, NJ, USA) fueron procesados en el laboratorio de biología molecular del Hospital Médico Quirúrgico y Oncológico del ISSS. Otras variables analizadas incluyeron características demográficas.

Método estadístico. Los datos para este estudio fueron recopilados de la base de datos ATLACATL, desarrollada en 2003, y analizados con el software Epi Info versión 3.3.2 (CDC, Atlanta, GA, USA). Porcentajes e Intervalos de Confianza fueron calculados para variables categóricas; las medidas de dispersión central como la mediana y rangos intercuantiles fueron calculados para variables numéricas.

## **Resultados**

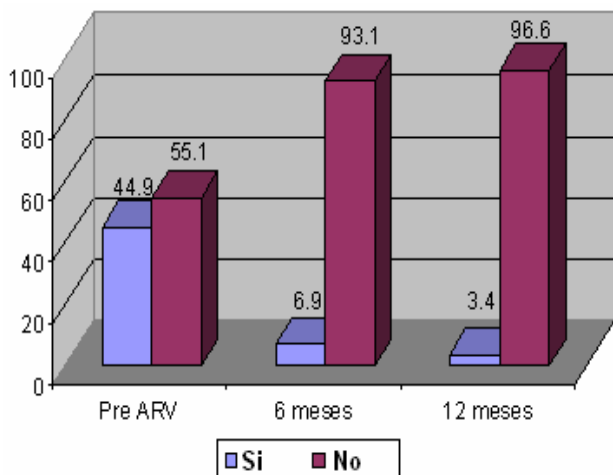
Hasta Diciembre 2005, 231 pacientes estaban recibiendo atención en la clínica de Infectología; de éstos, 170 (73,6%) estaban recibiendo TAR y 89 pacientes (52,3%) llenaron los criterios de inclusión. La mediana de edad fue 39 años (rango intercuartil, 32-67 años); un total de 62 pacientes (69,7%) eran del sexo masculino, con una relación hombre-mujer de 2.3. El nivel educativo de muchos pacientes fue de Secundaria (37,1%); el lugar de residencia más frecuente fue San Salvador (57,3%) (ver Tabla 1). El esquema inicial de TAR fue Zidovudina + Lamivudina (Combivir®) + Efavirenz (Stocrin®) para el 44,1% de pacientes.

**Tabla 1. Características demográficas de 89 pacientes recibiendo tratamiento antiretroviral (TAR) en la Unidad Médica Atlacatl del ISSS**

<b>Características demográficas</b>	<b>Valor (n = 89)</b>
Edad, Mediana años (Rango Intercuartil)	39 (32-67)
Sexo Masculino (Porcentaje)	62 (69,7)
Nivel educativo de Secundaria (Porcentaje)	33 (37,1)
Lugar de Residencia San Salvador (Porcentaje)	51 (57,3)
Esquema inicial de TAR (Porcentaje) Combivir®) + Stocrin®	39 (44,1)

Figura 1 muestra los resultados inmunológicos y el gráfico 1 presenta los porcentajes de infecciones

oportunistas durante las tres mediciones llevadas a cabo. A nivel basal, la mediana de CD4 fue 106 céls/mm<sup>3</sup> (rango intercuartil, 53-157 céls/mm<sup>3</sup>), porcentaje de pacientes con IO fue 44,9% (IC 95%, 34,4-55,9%). A 24 semanas de TAR, la mediana de CD4 fue 265 céls/mm<sup>3</sup> (rango intercuartil, 151-323 céls/mm<sup>3</sup>), porcentaje de pacientes con IO fue 16,9% (IC 95%, 9,8-26,3%), y el porcentaje de pacientes con carga viral indetectable fue 91% (IC 95%, 83,1-96%). Después de 48 semanas de TAR, la mediana de CD4 fue 327 céls/mm<sup>3</sup> (rango intercuartil, 209-448 céls/mm<sup>3</sup>); porcentaje de pacientes con carga viral indetectable fue 92,1% (IC 95%, 84,5-96,8%) y pacientes con IO fue 3,4% (IC 95%, 0,7-9,5%).

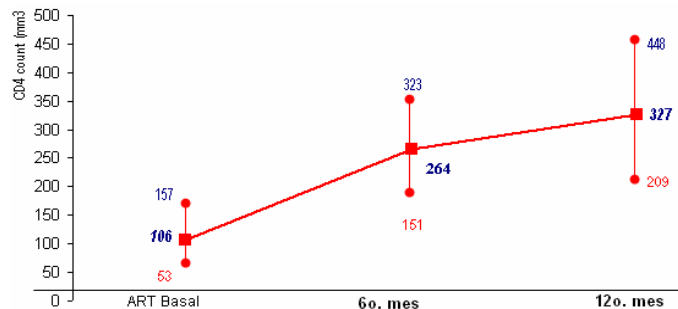


**Gráfico 1: Porcentaje de Infecciones Oportunistas**

### Discusión

Nuestros hallazgos sugieren que, a pesar de enfermedad avanzada por VIH, pacientes tratados en una clínica urbana de Infectología en San Salvador experimentaron altas tasas de supresión viral, incremento en el conteo de CD4, con el beneficio clínico acompañante. Modelos económicos han demostrado claramente la costo-efectividad del TAR en países subdesarrollados [6].

La mayoría de participantes (92,1%) alcanzaron supresión viral después de 48 semanas de TAR, siendo comparable con aquellos descritos en cohortes países desarrollados como subdesarrollados[7-15]. Paredes y el Grupo de Estudio EuroSIDA llevaron a cabo un estudio multicéntrico europeo, encontrando que el 80% de la cohorte estudiada, alcanzaron una carga viral de menos de 500 copias/mL a los 6 meses de iniciada el TAR [9]. En la cohorte de Malawi, Ferradini y cols. reportaron que el 84% de los pacientes tenían una carga viral < 400 copias/mL a los 12 meses de iniciado el TAR [15].



**Figura 1: Evolución de conteo CD4**

Nosotros consideramos que las altas tasas mejoría inmunoviroológica y beneficio clínico (evaluado por importantes disminuciones de IO) observadas en nuestra cohorte, pudiera ser explicado por factores como: atención médica gratuita, consejería por un equipo multidisciplinario, grupos de auto-apoyo, educación al inicio del tratamiento acerca de la importancia de la adherencia, beneficios y efectos adversos de la TAR, comunicación directa con el médico tratante 24 horas/día, la evaluación clínica mensual durante los primeros 3 meses de TAR y la oportuna profilaxis y tratamiento de IO, que ofrecemos en nuestra clínica ambulatoria de Infectología. Consideramos que es necesario hacer un estudio en nuestro país con el diseño metodológico adecuado, que permita evaluar si los factores antes mencionados están asociados en el éxito de la TAR.

Reconocemos que la principal limitación de nuestro estudio es que analiza resultados de una pequeña cohorte observacional con monitoreo de datos de rutina, razón que hace imposible que podamos generalizar nuestros resultados a nivel nacional. Por lo tanto, es necesario que el programa nacional evalúe el impacto que la política de atención está teniendo en la población que vive con VIH/SIDA en nuestro país, llevando a cabo un estudio a nivel nacional. Otra limitación de nuestro estudio es que no fue posible hacer la determinación de conteo de CD4 y carga viral VIH a los 170 pacientes que estaban recibiendo TAR de nuestra cohorte, solo se realizaron las pruebas a 89 (52,3%); la principal razón fue el desabastecimiento de reactivos para la determinación de esas pruebas. Recientemente Bagchi y cols. [16] ha demostrado que ni los hallazgos clínicos ni el conteo de CD4 son adecuados predictores de supresión viral.

Finalmente, queremos recomendar a nuestro gobierno que asegure la sostenibilidad del programa de TAR, con el objeto de que todas las personas infectadas con VIH en nuestro país tengan acceso a este beneficio clínico.

### Agradecimientos

Agradecemos al Equipo Multidisciplinario VIH/SIDA de la Unidad Médica Atlacatl, en especial a la Lic.

Delmy de Cruz y Lic. Arévalo, por su especial esmero y profesionalismo que brindan diariamente en la atención integral a nuestros pacientes.

Conflicto de Interés: Dr. Arévalo y Dr. Grande no tienen conflicto de interés. Dr. Solano ha dictado conferencias para los Laboratorios Pfizer, GSK, MSD y Roche.

### **Referencias**

1. Detels RMA, McFarlane G, Kingsley LA, Margolick JB, Giorgi J, Schragger LK, et al. Effectiveness of potent antiretroviral therapy on time to AIDS and death in men with known HIV infection duration. Multicenter AIDS Cohort Study Investigators. *JAMA* **1998**; 280: 1497-503.
2. CASCADE (Concerted Action on Seroconversion to AIDS and Death in Europe Collaboration). Survival after introduction of HAART in people with known duration of HIV-1 infection. *Lancet* **2000**; 355: 1158-9.
3. World Health Organization. "3x5" progress report. Geneva: WHO, **2004**.
4. Programa Nacional de ITS/VIH-SIDA. Protocolos de Atención para personas que viven con VIH-SIDA. Disponible en: [http://www.mspas.gob.sv/p\\_its\\_vih\\_sida\\_doc\\_norm\\_ativos.asp](http://www.mspas.gob.sv/p_its_vih_sida_doc_norm_ativos.asp). Accesado 16 Diciembre **2006**.
5. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. January 29, 2008; 1-128. Available at <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>. Accesado 1 Junio **2008**, página 4.
6. Seyler C, Anglaret X, Dakoury-Dogbo N, Messou E, Touré S, Danel C, et al. Medium-term survival, morbidity and immunovirological evolution in HIV-infected adults receiving antiretroviral therapy, Abidjan, Côte d'Ivoire. *Antivir Ther* **2003**; 8: 385-93.
7. Lucas GM, Chaisson RE, Moore RD. Highly active antiretroviral therapy in a large urban clinic : risk factors for virologic failure and adverse drug reactions. *Ann Intern Med* **1999**; 131: 81-87.
8. Deeks SG, Hecht FM, and Swanson M. HIV RNA and CD4 cell count response to protease inhibitor therapy in an urban AIDS clinic: response to both initial and salvage therapy. *AIDS* **1999**; 13: F35-43.
9. Paredes R, Mocroft A, Kirk O, Lazzarin A, Barton SE, van Lunzen J, et al. Predictors of virological success and ensuing failure in HIV-positive patients starting highly active antiretroviral therapy in Europe: results from the EuroSIDA study. *Arch Intern Med* **2000**; 160: 1123-32.
10. Laurent C, Diakhaté N, Gueye NF, Touré MA, Sow PS, Faye MA, et al. The Senegalese government's highly active antiretroviral therapy initiative: an 18-month follow-up study. *AIDS* **2002**; 16: 1363-70.
11. Idoko JA, Akinsete L, and Abalaka AD. A multicentre study to determine the efficacy and tolerability of a combination of nelfinavir, zalcitabine, and zidovudine in the treatment of HIV-infected Nigerian patients. *West Afr J Med* **2002**; 21: 83-6.
12. Orrell C, Bangsberg DR, Badri M, and Wood R. Adherence is not a barrier to successful antiretroviral therapy in South Africa. *AIDS* **2003**; 17: 1369-75.
13. Weidle PJ, Malamba S, Mwebaze R, Sozi C, Rukundo G, Downing R, et al. Assessment of a pilot antiretroviral drug therapy programme in Uganda: patients' response, survival, and drug resistance. *Lancet* **2002**; 360: 34-40.
14. Kebba A, Atwine D, Mwebaze R, Kityo C, Nakityo R, Mulyeni P. Therapeutic responses to AZT + 3TC + EFV in advanced antiretroviral naïve HIV type 1-infected Ugandan patients. *AIDS Res Hum Retroviruses* **2002**; 18: 1181-7.
15. Ferradini L, Jeannin A, Pinoges L, Izopet J, Odhiambo D, Mankhambo L, et al. *Lancet* **2006**; 367: 1335-42.
16. Bagchi S, Kempf MC, Westfall AO, Maerya A, Willig J and Saag MS. Can routine clinical markers be used longitudinally to monitor antiretroviral therapy success in resource-limited settings?. *Clin Infect Dis* **2007**; 44: 135-8